

GENOMBROTT INOM SMÄRTFORSKNINGEN

Kartläggning av synaptiska nätverk kan ge nya analgetika

En av de mest spännande upptäckterna inom smärtforskningen under den senaste tioårsperioden är att den centrala transmissionen av smärtimpulser förändras av pågående aktivitet i smärtnerverna. Grinden, eller grindarna, som släpper igenom smärtimpulser kan både öppnas och stängas av det som sker perifert, t ex i en inflammationshärd. Långvarig smärta kan också uppstå i de centrala neuronala nätverken utan synbarlig skada, något som sporrat forskarna till intensiva insatser.

Man börjar nu kunna urskilja konturerna av komplexa förlopp som kan förklara smärtans varierande uttryck, intensitet och duration och som kan leda till nya behandlingsalternativ.

I den friska eller nyligen skadade vävnaden medieras smärta genom retning av två typer av specialiserade primärafferenter. De relativt snabbt ledande A δ -fibrerna med sina perifera ändslut (nociceptorer) kan sägas svara för den omedelbara smärtan vid retning av t ex hud med mekaniska eller plötsliga termiska stimuli. En andra våg av smärta, och den kvardröjande smärtan, förmedlas av de tunna, mer långsamt ledande C-fibrerna. De C-fibrer vi talar om här är också, till skillnad från A-fibrerna, typiskt känsliga för kemiska stimuli.

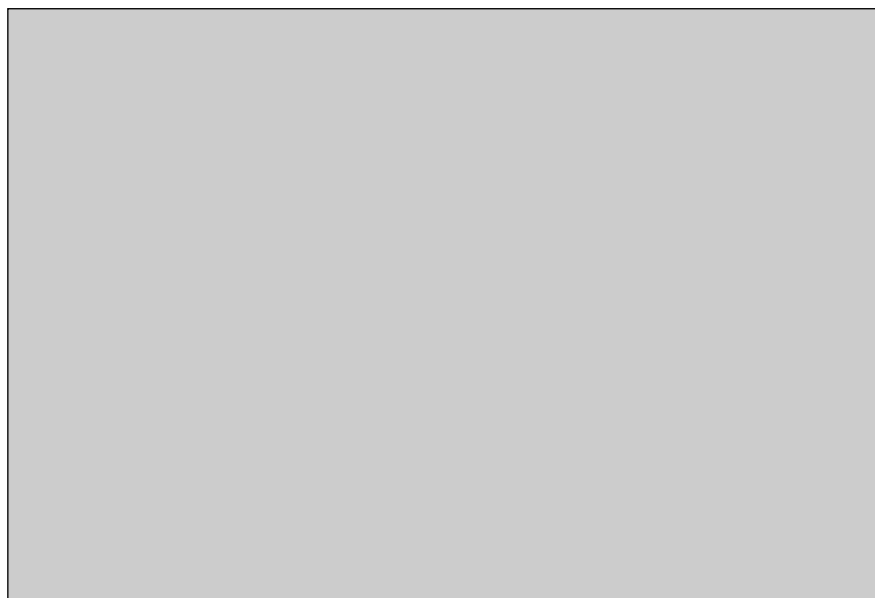
Dynamik i periferin

När en inflammation har utvecklats är det därför främst nociceptorer tillhörande C-fibrer som är engagerade, vilket ger den typiska dova och molande smärtan. Den smärtan kan ibland vara

Författare

LEIF OLGART

professor, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm.



svår att exakt lokalisera för patienten, ett förhållande som förstärks av en avsevärd konvergens av smärtfibrer från närliggande vävnader på flera nivåer. Det gäller t ex den oro-faciala regionen, där många rikt innerverade strukturer är samlade inom ett begränsat område.

Vid kvardröjande inflammation börjar förändringar att inträda som dramatiskt påverkar funktionen och transmissionen i framför allt de tunna C-fibrerna. Tidigare trodde man att den hyperalgesi som utvecklades i samband med inflammation helt berodde på lokala mekanismer i den skadade vävnaden; idag vet man att detta bara delvis är sant. En lokal inflammation påverkar även gangliocellerna på så sätt att nervernas funktion ute i vävnaden förändras (Figur 1).

Startskottet

Bara några minuter efter en traumatisk eller infektiös vävnadsskada bildas och frisätts cytokiner lokalt från vävnadsceller. Dessa påverkar bl a residenta makrofager, eller bindvävsceller, som på denna signal börjar frisätta »nerve growth factor» (NGF) och bildning av enzymet cyklooxygenas (COX-2) som i sin tur inducerar bildning av prostanoider [1].

Figur 1. Översikt över den perifera inflammationens betydelse för primär och sekundär hyperalgesi. Som följd av skada eller infektion frisätts cytokiner (IL-1) och »nerve growth factor» (NGF) samt prostaglandiner (PG) m fl substanser, vilket snabbt leder till primär hyperalgesi (1). NGF-receptorkomplexet transporteras (2) till dorsalgangliet (Ggl), som ökar produktion och transport av neuropeptider ut till vävnaden (3) och centralt (4). NGF-signalen inducerar också nervtillväxt (5) av C-fibrer (II). Neuropeptiderna medverkar i inflammationsprocessen; bl a påverkas kärlpermeabilitet och inflammationsceller (6). A-deltanerver (I) ger smärta initialt, medan beröringsfibrer (A-beta III) medverkar till utbredning av beröringssmärta (allodyni).

Tillsammans ger NGF och prostanoider (främst PGE₂ och PGI₂) inom några minuter en ökad känslighet för t ex mekaniska stimuli som beröring (primär hyperalgesi). En rad andra substanser bildas och frisätts successivt (histamin, serotonin och bradykinin), vilka tillsammans med prostaglandinerna bidrar till både kontinuerlig nervretning och fortsatt utveckling av inflammationsreaktionen. Bradykinin medverkar till ytterligare bildning av prostaglandiner; båda dessa substanser krävs för en effektiv nervstimulering. Efter flera timmar har hittills tysta bradykininreceptorer (B₁) aktiverats, vilket

ger bradykininet en större betydelse i den fortsatta utvecklingen av inflammationen och den primära hyperalgesin [2].

En intressant interaktion mellan vävnad och smärtnerver äger rum inom loppet av några timmar. Efter det att NGF bundits till receptorer på nervmembranet transporteras NGF-receptor-komplexet i nerverna centralt till cellkroppen (Figur 1). Där startar nu en rad processer av betydelse för smärtr transmissionen både centralt och perifert. Man kan säga att det är startskottet för uppkomsten av plastiska förändringar i smärtr transmissionen på flera nivåer.

Så t ex induceras en ökad produktion i gangliocellerna av neuropeptider (SP och CGRP), som transporteras ut och ackumuleras i de perifera nervändarna [3]. De frisätts därifrån när nerven retas. Transporten ökar även till primärafferenternas centrala delar i dorsalthornet, där de deltar i smärtr transmissionen (se nedan). Perifert spelar neuropeptiderna (t ex SP) flera betydelsefulla roller i inflammationsprocessen. De ökar genombildning och kärlpermeabilitet, samt aktiverar inflammationsceller och immunceller som successivt invaderar vävnaden [4]. Smärtnerverna deltar alltså aktivt i utvecklingen av inflammationsprocessen, dels när de aktiveras av yttre stimuli mot vävnaden, dels när de retas av smärtr framkallande ämnen i den inflammerade vävnaden.

Ytterligare en effekt av NGF-signaler till nervcellskroppen är induceringen av nervtillväxt i det inflammerade området, s k »sprouting». Det betyder att antalet nervterminaler i området ökar när inflammationen stått några dagar [5]. Även mycket högröskliga smärtr fibrer (s k tyta receptorer) aktiveras, så att förutsättningen för smärta ökar under de första dagarna av en inflammation.

Samtidigt sker också en ökad förgrening och tillväxt av spinala nervterminaler som dels leder till ökad nervtr ansmission, dels vidgar det känsliga området runt skadan [6].

Lokal broms

Fortsatta led i inflammationsprocessen bidrar efter några dagar till att smärtnervernas känslighet minskar. Celler som funnits i vävnaden, eller som invaderat dit under inflammationen (makrofager, monocyter, neutrofiler och lymfocyter), frisätter enkefaliner, dvs morfinliknande substanser, genom inverkan av lokala cytokiner [7]. Enkefalinerna kan nu binda sig till opioidreceptorer, som finns där under normala förhållanden men som nu exponerats på nervmembranen i den inflammerade vävnaden. NGF-signale-

ringen till gangliocellerna resulterar också i en ökad fabricering av opioidreceptorer, som sedan transporteras till och ackumuleras i nervändsluten för att slutligen exponeras på nervens yta [7].

Resultatet blir att enkefalinerna efter några dagar kan öka sin inverkan på smärtnervernas terminaler, vilket ger en reducerad känslighet (analgetisk effekt) och en minskad frisättning av neuropeptider (inflammationsdämpande effekt). I en helt frisk vävnad är opioidreceptorerna få och inte exponerade på nervmembranen, och har därför ingen betydelse. Man kan alltså konstatera att perifer inflammerad vävnad inte bara snabbt ökar känsligheten hos smärtnerverna utan också har en motverkande – hämmande – inverkan som blir aktiv efter några dygn. Båda mekanismerna är intressanta måltavlor både för redan existerande analgetika och för nya preparat.

Plasticitet på spinal nivå

De kemiska signaler från inflammationen som når smärtnervernas cellkroppar i dorsalganglierna, t ex via den inåtleddande axonala transporten av NGF, leder till en rad förändringar centralt i smärtr transmissionen som medför ökad smärta och smärtr känslighet. Men redan en ökad inåtleddande impulstr afik kan, innan inflammationen är ett faktum, leda till en förstärkt överföring (s k »wind-up») av smärtr impulser i omkopplingsstationerna i ytliga delar av ryggmärgens dorsalthorn, eller motsvarigheten i förlängda märgen för orofaciala vävnader. Under fysiologiska förhållanden har man på försöksdjur visat att den kemiska överföringen av nociceptiv information mellan primärafferenter och spinala neuron förändras när man ökar frekvensen av inåtgående impulser vid elektrisk stimulering av perifera nervändar. Var och en av enstaka pulser applicerade på en perifer smärtnerv ger en likartad och förutsägbar aktivitet i mottagande spinalnerv, medan ett impulståg ger en oproportionerligt hög aktivitet.

Man kan alltså experimentellt visa att smärtr transmissionen förstärks genom att repetera och öka impulsfrekvensen i perifera smärtnerver. Denna frekvensberoende, snabbt utvecklade förstärkningsmekanism förefaller vara av betydelse när frisk vävnad utsätts för upprepad retning och är ett tidigt fenomen efter en vävnadsskada; den ingår i den begynnande s k sekundära hyperalgesin. Denna centralt betingade hyperalgesi adderas till den perifert orsakade primära hyperalgesin.

Grinden öppnas och stängs

Mekanismerna bakom wind-up är delvis utredda, och fenomenet har ut-

nyttjats experimentellt för att öka förståelsen för central plasticitet [8]. En ökad nervaktivitet i de tunna smärtr fibrerna leder till frisättning av aminosyror som aspartat och glutamat, som binds till och aktiverar såväl den s k AMPA-(α -amino-3-hydroxy-5-metylisoxasol-4-propionsyra)-receptorn som den normalt mer tröga NMDA(N-metyl-D-aspartat)-receptorn på de spinala mottagarnuronen. AMPA-receptorn förmedlar den snabbt övergående akuta smärtan som uppstår vid tillfällig retning av smärtnerver och som också leder till motoriska skyddsreflexer. NMDA-receptorn, däremot, aktiveras av stadig aktivitet och upprepade skurar av inkommande impulser, vilket leder till en effektivisering av receptorn med kraftig depolarisation av mottagarnuronet som följd. Förstärkningen beror på en samtidig frisättning och postsynaptiska effekter av neuropeptider som substans P, neurokinin A (NKA) och »calcitonin gene related peptide» (CGRP) [8]. Aktiveringen av NMDA-receptorn leder också till bildning av prostaglandiner och kväve-monoxid (NO), vilket bidrar till att ytterligare förstärka transmittöröverföringen [9].

Den förstärkta effekten går dock snart över och transmissionen normaliseras långsamt när den perifera nervimpulstr afiken upphör. Under normala förhållanden bidrar också hämmande lokala neuron till att begränsa smärtr impulsöverföringen.

Man kan idag, 20 år efter det att Melzak och Wall [10] presenterade sin grindteori, förklara åtminstone till en del hur den fungerar. Både GABA(gamma-aminobutyric acid)- och glycininnehållande interneuron utövar en hämmande kontroll både presynaptiskt på primärafferenternas frisättning av glutamat och postsynaptiskt på spinalneuronens känslighet för glutamat [11]. Båda typer av hämmande neuron styrs och aktiveras av inkommande trafik i grövre beröringsfibrer (Figur 2).

Precis som Melzak och Wall förutsade, bromsas därmed smärtr överföringen i ryggmärgen av samtidig retning av beröringsfibrer. Eftersom wind-up-fenomenet är helt beroende av kontinuerlig impulstr afik i inkommande tunna smärtr fibrer avklingar den onormala känsligheten successivt när retningen upphör.

Inflammation öppnar grinden

Wind-up-fenomenet bidrar till förstärkt smärta i inflammationens tidiga skede, men verkar förlora i betydelse allteftersom inflammationen framskrider och när andra centrala förstärk-

ningsmekanismer utvecklas. För att återknyta till inflammationens betydelse vet man att både faciliterande och hämmande mekanismer aktiveras och förstärks på spinal nivå av en pågående inflammation. Särskilt viktig är den ökade produktionen och centrala ackumuleringen av substans P, som får större betydelse vid inflammation och som då ger en långvarig förstärkning av glutamattransmissionen [12].

Experimentellt studeras den centralt betingade hyperalgesin ofta genom injektion av inflammationsframkallande ämnen som Freund's adjuvant, senapsolja eller carraginin i hud eller leder på försöksdjur. Detta leder till smärtbe- teende och ökad känslighet unilateralt, med en kulmen efter två till sex tim- mar, och kvarstår i omkring två veckor [13].

De samtidiga neurokemiska föränd- ringarna i centrala nervprojektioner vi- sar då att den långvariga hyperalgesin tidsmässigt bättre överensstämmer med en ökad dynorfinproduktion i spinala interneuron än med den något kortvari- gare uppregleringen av substans P i pri- märafferenternas terminaler. Därför an- ses också den exciterande opioidpepti- den dynorfin ha en betydelsefull roll i den spinala förstärkningen av inflam- matorisk smärta [13].

Spinala bromssystem

NGF-signalerings från inflamma- tionen till gangliecellerna leder också till en ökad transport av opioid- och nor- adrenerga α_2 -receptorer till de centra- la terminalerna [8]. Båda dessa recepto- rer verkar hämmande på smärtrtransmis- sionen när morfinliknande substanser och noradrenalin frisätts i dorsalthor- net.

Frisättning avolecystokinin (CCK) från hämmande neuron, som under akut smärta bromsar den analgetiska effek- ten av opioider, nedregleras under en långvarig inflammation [14]. Detta ökar effektiviteten av opioider på in- flammatorisk smärta. Likaså ökar GABA-nivåerna och betydelsen av GABA som grindvakt under en inflam- mation [15].

Under en pågående inflammation finns det alltså förutsättningar för en förstärkt men ändå kontrollerad smär- transmission. Om balansen är god mel- lan den uppreglerade transmissionen och den förstärkta, hämmande kontroll som enkefalin och noradrenalinneu- ron utövar, blir smärtan måttlig och får en begränsad duration. Om balansen rubbas kan smärtan bli oproportioner- ligt stark och kanske inte avklingar som förväntat. Flera nya angreppspunkter börjar skönjas för att farmakologiskt så- väl dämpa förstärkta effekter av signal- substanserna glutamat, substans P och

dynorfin som förstärka de hämmande mekanismerna av noradrenalin, enkefa- liner, GABA och glycin.


När smärtan sprider sig

Det kliniska fyndet att man i huden känner smärta vid beröring av en utvid- gad zon runt det direkt skadade eller in- flammerade området utgör en del av den centralt betingade sekundära hy- peralgesin. Denna sk taktila allodyni beror på att grövre beröringsfibrer nu deltar i smärtrtransmissionen [16]. Flera förklaringsmodeller till detta fenomen har presenterats. Att effekten sätter in snabbt under en inflammation anses bero på att de grova beröringsfibrerna via interneuron får en förstärkt kommu- nikation med smärtfibrer från angrän- sande vävnader, som därigenom blir ak- tiva och ger smärta vid beröring [17].

En annan förklaring är att berörings- fibrer vid inflammation genererar sub- stans P i sina centrala terminaler genom att de under en tid ändrar fenotyp så att de får smärtnervernas transmissionska- pacitet [18]. Den tillväxt av C-fibrernas terminaler i de ytliga delarna av dorsalthor- net som induceras via NGF i den pe- rifiera inflammationen gör att fler spina- la neuron aktiveras än normalt [6]. Den samtidigt förstärkta peptidtransmissio- nen bidrar troligen till samma effekt, bl a genom en mer diffus diffusion av t ex substans P runt nervterminalerna (volymtransmission), som på det sättet påverkar fler spinala neuron. Det finns således flera orsaker till att en expan- sion av det smärtekänliga området ut-vecklas runt den inflammerade vävna- den.

Kronisk smärta har annan orsak

Även om smärta med inflammato- risk genes kan vara stark och långvarig avklingar den oftast efter vävnadens



Figur 2. Hämmande spinala neuron frisätter GABA och glycin vid stimulering av beröringsfibrer (A). Hämmningen av både A- och C-fiberaktivitet (C) sker dels presynaptiskt vilket minskar frisättningen av exciteriska substanser som glutamat och substans P, dels postsynaptiskt med hämning av impulsgenereringen i spinala mottagarneuron. Nedåstigande aktivitet ger hämning av nociceptiv transmission i C-fibrer via enkefalin (ENK) och noradrenalin (NA).

läkning med eller utan stöd av analgeti- ka. Kronisk smärta, däremot, är ett gis- sel som fått berättigad uppmärksamhet i de senaste årens forskning. En begyn- nande förståelse för orsakssamman- hangen beror mycket på att man kunnat utveckla kroniska experimentella djur- modeller. Den föränderliga repertoaren, de många exciterande och hämmande substanserna jämte receptorernas väx- lande betydelse är emellertid svåra att överblicka och lämnar många ännu olösta frågor. Trots det kan man skönja konturerna av vad som sker centralt när en varaktig och svår smärta inte kan re- lateras till en synlig orsak eller skada.

Skadad nerv blir känslig

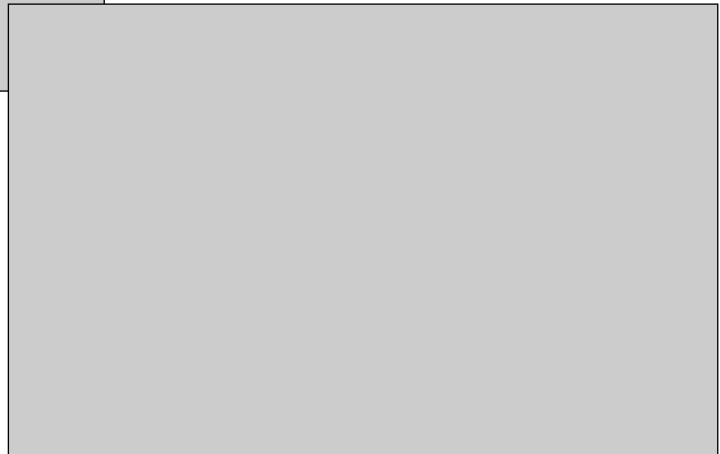
Långvarig smärta utan objektivt på- visbar vävnadsskada brukar benämnas neurogen eller neuropatisk smärta. Den orsakas av förändringar i nervfunktio- nen som är relativt oberoende av omgi- vande vävnadspatologi. Typiska orsa- ker är tryck eller sträckning av en peri- fer nerv eller nervrot. Även polyneuro- pati och herpes zoster kan ge långvarig smärta utan att någon påvisbar väv- nadsskada föreligger. Nervfunktions- skador av direkt centralt ursprung som ger sk central smärta kan uppstå vid slaganfall, multipel skleros eller trauma mot hjärna och ryggmärg. Parallellt med smärtorna ger traumatisk nervskada ofta absurda sensationer och känselbortfall i det tidigare innerverade området.

Om orsaken är perifer, som t ex en



Figur 3. De inkommande afferenta terminalerna i dorsalthornet innehåller många transmittorsubstanser omsvärmade av ett nätverk av lokala neuron som bidrar till, eller hämmar, den kemiska impulsöverföringen. Den normala situationen förändras på helt olika sätt vid perifer inflammation (A) respektive efter en nervskada (B) som kan leda till långvarig neuropatisk smärta. Förekomst av substanser kan nedregleras (nedåtriktad pil), uppregleras (uppåtriktad pil) och öka sin aktivitet (fyllda cirklar).

SP, substans P; CGRP, calcitonin gene-related peptide; NKA, neurokinin A; VIP, vasoaktiv intestinal polypeptid; GLU, glutamat; GABA, gammaaminosmörtsyra; NPY, neuropeptid Y; SOM, somatostatin; NT, neurotensin; GLY, glycin; NOS, kvävemonoxidsyntas; GAL, galanin; ENK, enkefalin; CCK,olecystokinin; DYN, dynorfin; NA, noradrenalin.



krossad eller avskuren nerv i ett tidigare skadat område, och om nerven inte kunnat regenerera till ett målområde, kan en spontan (ektopisk) nervaktivitet i den skadade nervstumpen eller i ett bildat neurom vara drivkraften till smärta. Nervmembranen på skadade axon förändras bl a genom att de impulsgenererande natriumkanalerna ökar i antal, vilket ger en abnormt ökad retbarhet.

Närheten till sympatiska nerver och uppreglering av adrenerga α_2 -receptorer på smärtnervens membran kan ge upphov till stimulering av frisatt noradrenalin och anses bidra till sympatisk reflexmedierad smärta, som brukar benämnas sympatisk reflexdystrofi eller ibland kausalgi [19]. Man kan också se en tillväxt av sympatiska nervterminaler runt den skadade smärtnerven, vilket ytterligare bidrar till sympatiskt inducerad retning av skadade smärtnerver [20].

Ohämmad central smärta

De mest betydelsefulla förändringarna efter nervlesioner sker dock centralt och innebär att rubbningar av balansen mellan inåtgående transmission och hämmande mekanismer uppstår centralt på spinal nivå. Det kan betyda att en intermittent och låg nervaktivitet, som normalt inte passerar övergångsställena i dorsalthornet, tillåts att passera utan en effektiv modulering. Vid neuropatisk smärta är det troligt att en brist

på hämning i spinala och supraspinala regioner är av största betydelse.

De centrala mekanismerna för uppkomst av smärta skiljer sig således mycket från den plasticitet som utvecklas under en inflammation. Det är emellertid oklart huruvida utvecklingen av en neurogen smärta kan vara en direkt följd av en inflammation som har avklingat och läkt ut [21]. Undantag finns dock vid svåra inflammationer, som till exempel långvariga ledinflammationer, där en självgenererande neuropatisk smärta anses kunna utvecklas. Om det händer vill man förklara det med att ett nytt tillstånd, en central smärta, har tillstött i den centrala transmissionen [21].

Hur utvecklingen av neuropatisk smärta exakt går till är dock ännu ofullständigt utrett. Förutom direkta skador i centrala nervsystemet har man föreslagit att t ex en långvarig och kraftig glutamatfrisättning kan ha en neurotoxisk inverkan som leder till utslagning av hämmande interneuron [13]. Här kan också en toxisk effekt av kraftigt NO-påslag antas spela en roll.

Transmission och hämning ändras

En ofta använd modell för att studera neuropatisk smärta – ligering av perifer axon eller nervavskärning på råttor – visar att de neurokemiska förändringarna i dorsalthornet är olika eller till och med helt motsatta dem som uppträder under en långvarig inflammation (Figur 3). Efter en nervskada ser man

dels en nedreglering av de normalt förekommande peptidtransmittorer (substans P, NKA och CGRP) i de primärafferenta terminalerna, dels en ökning av hämmande substanser, t ex galanin [22]. Dessa förändringar torde dock motverka en ökad smärtrtransmission. Tillsammans kan just dessa förändringar mycket väl förklara varför neuropatisk smärta inte alltid uppstår, eller till och med är ovanlig. Man har inte heller i experimentella studier alltid lyckats att frambringa kroniskt smärtbeteende hos försöksdjur efter axotomi [23]. Det är därför inte självklart att smärta alltid utvecklas efter en nervskada. I de fall det ändå gör det är förutsättningarna dels en viss impulsgenerering i den skadade nerven, dels att smärtrtransmissionen ändå upprätthålls, t ex genom att glutamattransmissionen ökar i betydelse [24]. Enbart glutamatmedierad transmission räcker dock inte som förklaring.

Det är därför intressant att finna att en uppreglering och nyproduktion av vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP) kan ersätta förlusten av takykininer och CGRP i de primärafferenta terminalerna och därmed ge en nödvändig förstärkning av glutamattransmissionen [22]. Det specifika med neuropati tycks ändå vara att viktiga hämmande mekanismer avtar eller försvinner. Den normalt förekommande opioidreceptoraktivering, som är förstärkt vid inflammatorisk smärta, blir nedreglerad efter en ren nervskada (Figur 3). Antalet my-

receptorer minskar troligen genom degenerativa förändringar i gangliecellerna, samtidigt som en ökad förekomst av CCK bidrar till att reducera kvarvarande myreceptorers känslighet för enkefalin och morfin [22]. Det är också väl känt att man får en dålig smärtlindrande effekt av morfin vid neuropatisk smärta.

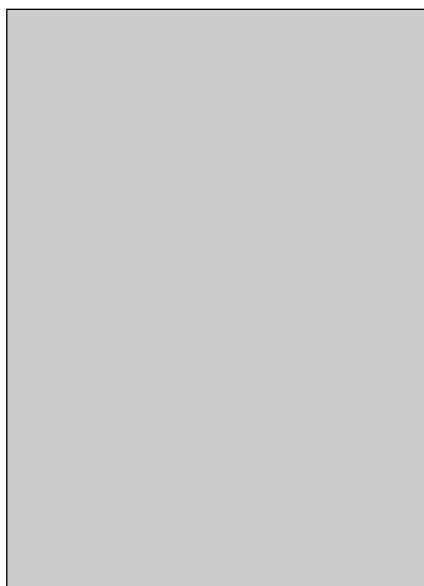
Allodyni utan GABA

Utveckling av taktil allodyni vid neuropatisk smärta orsakas till en del av nedreglering av GABA i lokala hämmande neuron i ryggmärgen [11]. Experimentella belägg för att förlusten av GABA spelar en roll vid neuropatisk allodyni har erhållits på råttor, där elektrisk dorsalhornsstimulering med implanterade elektroder återställer GABA-nivåerna samtidigt som tecknen på allodyni avtar [23]. Även en minskad tonisk aktivitet i hämmande glycinneuron har föreslagits [24]. På längre sikt växer beröringsfibrernas terminaler ut från djupare delar av dorsalhornet till ytliga delar, där smärtöverföringen från tunnare nerver normalt sker [8]. Beröringsfibrer får då en mer permanent smärtmedierande funktion än vid inflammatorisk allodyni, vilket också ökar utbredningen av det smärtande området.

Supraspinal grindkontroll

Den filtrerade eller förstärkta aktiviteten i spinala neuron leds vidare i axon som korsar medellinjen och går upp mot mitthjärnan och talamus, genom flera bansystem (Figur 4). Synaptiska kopplingar är talrika på vägen och i talamusområdet. En viktig uppdelning av impulsflödet sker sedan. En del når det limbiska systemet, där emotionella och affektiva reaktioner på impulstrafiken skapas. En annan del av bansystemet når kortikala strukturer för diskriminering, lokalisering och värdering av den upplevda smärtans kvalitet. Båda dessa målområden är egentligen slutstationer som genererar den information som patienten uttrycker och som vi kliniker har att tolka. Hypotalamus nås också av afferenta nerver, vilket leder till neuroendokrina effekter och autonoma reflexer. Svår och långvarig smärta får därigenom en vittomfattande påverkan på individens allmänna reaktionsläge och välbefinnande.

De neurokemiska händelserna i de många komplexa supraspinala omkopplingarna har inte fått samma uppmärksamhet som de spinala mekanismerna och är därför ofullständigt kända. Det tycks dock vara så, att perifer inflammation och nervskador ger liknande plastiska förändringar av nervtransmissionen i talamus som den redan tidigare varit utsatt för på spinal nivå. Man



Figur 4. Supraspinala smärtbanor omkopplas i talamusregionen till nedåtgående bromsande aktivitet som passerar laterala hypotalamus (LH) och periakveduktala grå substansen (PAG). Normalt och vid nervskador är GABA ett hinder för nedåtgående hämning. Neurotensin (NT) och betaendorfin är drivkrafter på PAG och minskar GABAs inflytande. Från locus caeruleus (LC) utgår hämmande noradrenalinneuron (NA). Serotoninneuron (5-HT) är viktiga omkopplingar i den nedåtgående hämningen.

vet t ex att glutamatfrisättning och förstärkningsmekanismer aktiveras på liknande sätt som i ryggmärgens dorsalhorn [25].

Från sensoriska cortex och hypotalamusregionen utgår nedåtgående bansystem som passerar och omkopplas i flera regioner på väg tillbaka mot ryggmärgens dorsalhorn. En sådan omkopplingsstation är periakveduktala grå substansen (PAG), där många lokala neuron och mediatorer sedan styr aktiviteten i de nedåtgående bansystem som i sin tur direkt påverkar flera av de hämmande system som bromsar inkommande trafik i dorsalhornet och i förlängda märgen (Figur 4).

PAG för nedåtgående hämning

I PAG pågår normalt en tonisk GABA-frisättning som via GABA_A-receptorer hämmar nedåtgående (hämmande) banor [26]. I normala fall tycks det således finnas en påslagen broms i åtminstone en del av det hämmande nedåtgående systemet. En ökad aktivitet i lokala glutamat- och SP-neuron kan dock minska GABAs inflytande genom att stimulera enkefalinneuron i PAG som hämmar GABA-frisättningen. Därmed kan den nedåtgående aktiviteten bringas att öka (Figur 4).

Om man i djurexperiment tillför morfin i PAG eller om man gör en elek-

trisk dorsalhornsstimulering händer samma sak, dvs det hämmande inflytandet av GABA minskar, så att en ökad nedåtgående trafik tillåts [27, 28].

Drivmedel för PAG

En naturlig positiv drivkraft på PAG som stimulerar nedåtgående banor är de neurotensinneuron (NT) som kommer från hypotalamusregionen [29]. Frisättningen av NT och NT-påslaget kan ökas om man ger morfin i låga doser. Injektion av NT i PAG ger, som väntat, en långvarig analgetisk effekt. Även β -endorfinneuron som drivs från hypotalamus ger samma effekt, men verkar via hämning av det negativa inflytande som GABA utövar på nedåtgående impulstrafik [27].

Samtliga dessa komplexa mekanismer är utredda på djur där resultaten kan variera avsevärt beroende dels på speciesskillnader, dels på om försöken utförts på kroniska eller akuta modeller. Försök där inflammation har skapats i tass på råttor är en relevant kronisk modell [30] som visar att NT- och enkefalinivåerna ökar i PAG. Detta fynd antyder en plasticitet också i nedåtgående banor som bör leda till förstärkt aktivering av hämmande enkefalinneuron i dorsalhornet. NT-analoger är således intressanta som potentiella analgetika.

Kunskapen om huruvida neuropatier påverkar den centrala hämningen är begränsad, men lokala skador i centrala nervsystemet kan troligen dämpa de supraspinala hämmande mekanismerna. Man kan misstänka att uppkomsten av central smärta delvis kan bero på funktionsbortfall i de nedåtgående hämmande systemen, samtidigt som de uppåtgående spinotalamiska systemen genom skada genererar en ektopisk aktivitet.

Mellanhjärnan styr spinala grindar

Från PAG utgår både neuron som har direkta förbindelser med dorsalhornet och neuron som omkopplas på vägen ner. Både glutamat och NT förekommer här som transmittorer, och omkopplingen sker i kärnor i anslutning till fjärde ventrikeln före slutstationen i dorsalhornet. En viktig sådan länk på vägen ner är locus caeruleus. Därifrån utgår noradrenerga neuron som genom den nedåtgående aktiveringen frisätter noradrenalin i dorsalhornet (Figur 4). Som nämnts har noradrenalin tillsammans med enkefalin betydelsefulla hämmande effekter i dorsalhornet.

Locus caeruleus har en intressant roll i det t ex oväntade händelser i omgivningen på liknande sätt leder till noradrenalinpåslag på spinala celler, vilket är en av orsakerna till att smärta ofta dämpas av distraherande eller över-

raskande händelser. Vid svåra olyckor och kroppsskada kan smärtan därför utvecklas först efter omhändertagandet.

En annan omkoppling av nedåtstigande banor som sker med serotonin-neuron är intressant och har tillsammans med de noradrenerga banorna fått en viss klinisk betydelse, eftersom vissa tricykliska antidepressiva medel tycks ge en möjlighet att lindra neuropatisk smärta. Behandlingen syftar till att förstärka nedåtgående transmission genom återupptagshämning av serotonin och noradrenalin.

Helheten

Innan den nociceptiva informationen når de delar av centrala nervsystemet där slutprodukten blir en smärtupplevelse är det uppenbart att impulstrafiken genomgår åtskilliga stadier av förändring i neuronala nätverk och i kaskader av kemisk modulering. Och det är just de förändringarna som öppnar möjligheter att påverka både med farmakologiska och andra medel. Många av de transmitterande och modulerande ämnen är dock inte unika vare sig för mediering av smärta eller för de tillfällen då smärtsystemet tas i anspråk. Så är fallet t ex med glutamat och neuropeptiderna i centrala nervsystemet. De har viktiga uppgifter i en rad andra normala funktioner. Därför är biverkningsproblematiken ofta ett hinder för potentiella läkemedel om man inte lyckas finna specifika receptorer i det aktiverade smärtsystemet.

Intresset kan också riktas mot påverkan av andra komponenter, t ex de intracellulära processer som följer på receptoraktivering. Transkriptionsfaktorer som leder till geninduktion och uppreglering av mediatorer och receptorer kan ju bli relativt specifika i ett system som är under inflytande av en tonisk och hög aktivitet. Framtiden får visa vart dagens intensiva smärtforskning leder.

Men smärta är egentligen något annat och något utöver det som har behandlats här. Det är en personlig och färgad upplevelse, ett beteende med bl a emotionella och inlärda komponenter. Även dessa tarvar uppmärksamhet och behandling för att smärtan skall förstås och kunna lindras.

Referenser

1. Dmitrieva N, McMahon SB. Sensitisation of visceral afferents by nerve growth factor in the adult rat. *Pain* 1996; 66: 87-97.
2. Rueff A, Dawson AJLR, Mendell LM. Characteristics of nerve growth factor induced hyperalgesia in adult rats – dependence on enhanced bradykinin-1 receptor activity but not neurokinin-1 receptor activation. *Pain* 1996; 66: 359-72.

3. Donnerer J, Schuligoi R, Stein C, Amann R. Upregulation, release and axonal transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in adjuvant inflammation and regulatory function of nerve growth factor. *Regul Pept* 1993; 46: 150-4.
4. Holzer P. Local effector function of capsaicin-sensitive sensory nerve endings, involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24: 739-68.
5. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci* 1993; 16: 353-9.
6. McMahon S, Koltezenburg M. The changing role of primary afferent neurones in pain. *Pain* 1990; 43: 97-106.
7. Stein C, Hassan AH, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 1993; 342: 321-4.
8. Dray A, Urban L, Dickenson A. Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 190-7.
12. Ma QP, Woolf CJ. Tachykinin NK1 receptor antagonist RP67580 attenuates progressive hypersensitivity of flexor reflex during experimental inflammation. *Eur J Pharmacol* 1997; 322: 165-71.
13. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 96-103.
14. Stanfa L, Dickenson A, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Cholecystokinin and morphine analgesia: variation on a theme. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 65-6.
16. Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol (Lond)* 1992; 448: 765-80.
17. Cervero F, Laird JMA. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain* 1996; 68: 13-23.
18. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996; 384: 360-4.
20. McLachlan EM, Jang W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-6.
22. Hökfelt T, Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. *Trends Neurosci* 1994; 17: 22-30.
23. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 1996; 39: 367-74.
24. Sorkin LS, Puig S. Neuronal model of tactile allodynia produced by spinal strychnine: effects of excitatory amino acid receptor antagonists and a mu-opiate receptor agonist. *Pain* 1996; 68: 283-92.
25. Kolhekar R, Murphy S, Gebhart GF. Thalamic NMDA receptors modulate inflammation-produced hyperalgesia in the rat. *Pain* 1997; 71: 31-40.
30. Williams FG, Mullet MA, Beitz AJ. Basal release of Met-enkephalin and neurotensin in the ventrolateral periaqueductal gray matter of the rat: a microdialysis study of antinociceptive circuits. *Brain Res* 1995; 690: 207-16.

En fullständig referenslista kan erhållas från professor Leif Olgart, Farmakologiska avdelningen, Karolinska institutet, 171 77 Stockholm.

Summary

Concepts of pain modulation

Leif Olgart

Läkartidningen 1997; 94: 4461-6

Increased pain fibre activity in response to tissue injury results in changes in gene expression, and prolonged changes in nerves and their environment. The resulting hyperalgesia and prolonged spontaneous pain are due both to increased sensitivity of peripheral nociceptors (primary hyperalgesia) and to facilitated spinal cord transmission (secondary hyperalgesia, receptive field expansion and allodynia). Hyperexcitability of dorsal horn neurones is first triggered by increased neuronal barrage into the central nervous system ('wind-up'), and later by retrograde chemical influences from the peripheral inflammation (central sensitisation). Central transmission and hyperexcitability are mediated by excitatory amino acids (aspartate and glutamate) and by tachykinins (substance P).

Normally, the net effect of the activity in a complex network of inhibitory neurones in the spinal cord ('gate control'), driven by descending projections from brain stem sites, is to dampen and counteract the spinal cord hyperexcitability produced by tissue or nerve injury. Thus, peripherally evoked pain impulses pass through a filtering process involving γ -aminobutyric acid, glycine and enkephalins. The activity of these substances in the spinal cord usually attenuates and limits the duration of pain.

In the case of persistent pain, there is evidence of pathological reduction of the supraspinal net inhibitory actions in combination with ectopic afferent input in damaged nerves. Hence, the pathology of chronic pain (neuropathic pain) differs from that of nociceptive pain, and conventional pharmacological treatment of chronic central pain is usually less successful than treatment of inflammation-related pain. The many newly discovered mechanisms for the transmission and modulation of pain impulses are characterised by complex activity-dependent plasticity, which means that therapeutic strategies for persistent pain must be adapted to changing targets – either at the site of injury or at other sites in the central nervous system.

Correspondence: Professor Leif Olgart, Dept of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institute, S-171 77 Stockholm.